



Revisión-Cáncer renal

Tratamiento de los tumores renales localmente avanzados

D. Sánchez Zalabardo*, J. A. Millán Serrano, Á. De Pablo Cárdenas y J. Á. Cuesta Alcalá

Servicio de Urología, Hospital Reina Sofía, Tudela, Navarra, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 21 de julio de 2009

Aceptado el 7 de diciembre de 2009

Palabras clave:

Tumor renal localmente avanzado

Tratamiento

Inhibidores de la tirosina quinasa

Sunitinib

Sorafenib

Tersirolimus

Bevacizumab

R E S U M E N

Introducción: los tumores renales localmente avanzados presentan un alto porcentaje de progresión tras el tratamiento quirúrgico. El tratamiento quirúrgico de estos tumores renales presenta algunas peculiaridades en relación con la afectación de la glándula suprarrenal, de la vena cava o de la afectación de ganglios regionales.

Objetivo: revisar el tratamiento actual de los carcinomas renales localmente avanzados.

Material y métodos: se realiza una revisión de los distintos fármacos utilizados, así como de las distintas posibilidades terapéuticas en estos tumores.

Resultados: el tratamiento sistémico con inhibidores de la angiogénesis puede mejorar la historia natural de estos pacientes. La pauta de tratamiento sistémico puede ser preoperatoria o adyuvante al tratamiento quirúrgico. Los primeros estudios realizados muestran una disminución de la masa tumoral cuando se realiza tratamiento preoperatorio, aunque no existen estudios prospectivos aleatorizados que nos den suficiente evidencia para recomendar la neoadyuvancia.

Conclusiones: la aparición de los tratamientos sistémicos con inhibidores de la angiogénesis puede abrir un campo importante en el tratamiento de estos tumores, tanto en neoadyuvancia como en adyuvancia a la cirugía, pero en la actualidad no tenemos evidencias científicas suficientemente sólidas para recomendar su uso de forma indiscriminada. Probablemente serán los estudios aleatorizados con sunitinib y/o sorafenib los que marcarán la pauta a seguir cuando se completen los resultados definitivos.

© 2009 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Treatment of locally advanced renal tumors

A B S T R A C T

Introduction: Locally advanced renal tumors show a high progression rate after surgery. Surgical treatment of renal tumors has some unique characteristics related to involvement of the adrenal gland, vena cava, or regional lymph nodes.

Objective: To review the current treatment of locally advanced renal tumors.

Materials and methods: A review is made of both the different drugs used and the different therapeutic possibilities in these tumors.

Results: Systemic treatment with angiogenesis inhibitors may improve the natural history of these patients. Systemic treatment may be administered before surgery or as an adjuvant

Keywords:

Locally advanced renal tumor

Treatment

Tyrosine kinase inhibitors

Sunitinib

Sorafenib

Tersirolimus

Bevacizumab

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: daniel.sanchez.zalabardo@navarra.es (D. Sánchez Zalabardo)

0210-4806/\$ - see front matter © 2009 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

to surgical treatment. Early studies showed a decrease in tumor mass when treatment is administered before surgery, but no prospective randomized studies providing adequate evidence for recommending neoadjuvant treatment are available.

Conclusions: Availability of systemic treatment with angiogenesis inhibitors may open an important field in the treatment of these tumors in both the neoadjuvant setting and as adjuvants to surgery, but no sufficiently solid scientific evidence as to recommend their use is currently available. Randomized studies with sunitinib and sorafenib will probably suggest the adequate approach to be used when their final results are reported.

© 2009 AEU. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El tratamiento de elección en los tumores renales localmente avanzados, al igual que en el resto de tumores renales no metastáticos, sigue siendo la cirugía¹. La tasa de progresión de estos tumores tras la nefrectomía radical se sitúa entre el 30 y el 88%^{2,3}, siendo significativamente superior a la de los tumores localizados². Este alto porcentaje de progresión y la experiencia en otros tumores (por ejemplo de colon) de mejora de la supervivencia asociando terapias sistémicas ha sido la base del intento de mejorar los resultados de la cirugía en este tipo de tumores renales. Las características biológicas del carcinoma renal que lo hacen radio- y quimio- resistente orientaron las estrategias de tratamiento a la asociación de inmunoterapia junto con la cirugía. Ninguna de las pautas de inmunoterapia utilizadas (interferón alfa, interleuquina 2) ni de su administración en relación con la cirugía (adyuvancia, neoadyuvancia) han demostrado mejorar la supervivencia de los pacientes con carcinoma renal localmente avanzado^{4,5}. En los últimos años se ha desarrollado una estrategia terapéutica que se ha demostrado eficaz en el tratamiento de los carcinomas renales metastáticos, como es la inhibición de la angiogénesis. Dentro de los inhibidores de la angiogénesis existen diversas familias como los inhibidores de las tirosina quinasas (sunitinib, sorafenib), los fármacos que bloquean la vía mTOR (temsirolimus) o los anticuerpos monoclonales (bevacizumab)⁶. La mala respuesta a la inmunoterapia, y los resultados de los inhibidores de la angiogénesis en el carcinoma renal metastático ha reavivado el interés en los tratamientos sistémicos, en un intento de mejorar la supervivencia de los pacientes con carcinoma renal. Esta revisión intenta estudiar cuáles son las opciones terapéuticas más adecuadas en estos tipos de tumores renales en la actualidad.

Material y métodos

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica en la base de datos PubMed en función de los distintos apartados de la revisión. En todos los casos se ha iniciado la búsqueda a través de MeSH database para MEDLINE/PubMed utilizando como título principal "Carcinoma, Renal Cell" y como subtítulo

"Therapy". Dentro de esta categoría se añadieron los términos "localmente avanzado" para su búsqueda en PubMed. Para el tratamiento quirúrgico se utilizaron las revisiones que hicieran referencia a los carcinomas renales localmente avanzados, desechando las revisiones de tumores localizados y de tumores metastáticos. Para el tratamiento sistémico se incluyeron también, además de revisiones, ensayos clínicos aleatorizados y series de casos. Asimismo se utilizó la base de datos *Clinical trials* del NCBI con los mismos criterios de búsqueda citados anteriormente para la valoración de estudios clínicos en progreso que no han publicado sus resultados en la actualidad.

Definición de carcinoma renal localmente avanzado

La clasificación TNM (UICC) de 2002 clasifica los carcinomas renales como pT3 cuando el tumor afecta al sistema venoso (pT3b-c), la glándula suprarrenal o el tejido perirrenal (pT3a), siempre que no se extienda más allá de la fascia de Gerota, y como T4 cuando el tumor atraviesa la fascia de Gerota. Asimismo, cuando existe un ganglio linfático afectado se clasifica como N1 y como N2 si existe más de un ganglio afectado. Esta clasificación ha sido criticada desde varias instituciones por no reflejar grupos pronóstico homogéneos.

El punto más discutido es el subgrupo pT3a, ya que la afectación de la glándula suprarrenal conlleva peor pronóstico que la de la grasa perirrenal y del seno renal⁷, siendo el pronóstico de estos últimos similar a los tumores localizados (pT1/pT2) en los casos de tumores pequeños (menores de 5,5 cm)⁸.

Basado en la heterogeneidad de los pacientes pT3a (afectación de la glándula suprarrenal, de la grasa perirrenal o del seno renal) y en el distinto valor pronóstico cuando el trombo tumoral afecta a la vena renal o a la cava infrahepática (ambos pT3b), un estudio europeo³ propone la sustitución de la actual clasificación por tres grupos pronósticos, según el tipo de extensión local del tumor.

Dentro de los tumores pT3 también se ha definido que los pacientes con afectación vascular tienen un mayor porcentaje de recidivas tumorales, aunque esto no se asocia a una menor supervivencia⁹⁻¹¹.

Tratamiento quirúrgico

La nefrectomía ampliada es el tratamiento de elección en los tumores renales localmente avanzados. La nefrectomía radical consiste en la extracción "en bloque" del riñón, conjuntamente con la grasa perirrenal, glándula suprarrenal y fascia de Gerota. Las vías de abordaje pueden variar dependiendo de la localización del tumor, su tamaño, las características del paciente e incluso las preferencias por parte del cirujano¹². Los principales accesos en la actualidad son el transperitoneal (vía anterior), el retroperitoneal (lumbotomía), toracoabdominal y laparoscópico.

Los tumores localmente avanzados pueden presentar algunas características peculiares que nos permitan (u obliguen a) modificar la técnica quirúrgica.

Suprarrenalectomía

Aunque la exéresis de la glándula suprarrenal está incluida en la definición de la nefrectomía radical, hace varios años que, debido al aumento de sensibilidad y especificidad de las técnicas de imagen y al bajo porcentaje de afectación suprarrenal en las piezas quirúrgicas, se opta por mantener la glándula suprarrenal tras una nefrectomía. Además, incluso en los casos de alteración suprarrenal en el estudio de extensión preoperatorio existe la posibilidad de aproximadamente el 50% de que las alteraciones suprarrenales correspondan a patología benigna, y no a afectación tumoral¹³. En una revisión realizada por O'Malley (mayo de 2009) el autor concluye que no se recomienda la realización de suprarrenalectomía de forma estandarizada en pacientes con estudios de extensión que no hagan sospechar su afectación tumoral, siendo candidatos a suprarrenalectomía los pacientes en los que se sospeche afectación por las técnicas de imagen, o que presenten factores de riesgo como multifocalidad, tumores mayores de 7 cm, afectación del polo superior o tumores que tengan afectación vascular (T3b-c)¹⁴.

Afectación vascular

El abordaje quirúrgico en los pacientes que presentan trombo tumoral va a depender del nivel de este¹⁵. Tanto la afectación de la vena renal como la de la cava infrahepática no suelen modificar en gran medida la aproximación quirúrgica de la nefrectomía radical, necesitando generalmente una mayor disección de la vena cava, así como su clampaje. En los casos en los que además de la presencia de trombo tumoral exista infiltración de la pared de la cava se precisará la resección de la zona afectada, así como su reconstrucción mediante sutura directa del defecto (con resecciones menores del 50% de la circunferencia vascular) o con interposición de "parches" de distintos materiales¹⁶, como pueden ser parches de vena autóloga, pericardio o parches sintéticos.

La afectación de la cava intra- y suprahepática va a precisar una movilización hepática completa, y para una mejor exposición del campo quirúrgico puede ampliarse el abordaje

mediante una incisión xifoidea. En algunos casos se ha propuesto la realización de un *bypass* vascular, que disminuye el tiempo quirúrgico, la estancia hospitalaria y las complicaciones perioperatorias frente al *bypass* cardiopulmonar utilizado tradicionalmente¹⁷.

Aunque hoy en día la afectación de trombo tumoral en la aurícula derecha es poco habitual, debido a la migración en el diagnóstico de masas renales a estadios más precoces de la enfermedad, el diagnóstico de este tipo de pacientes representa un reto terapéutico que precisa un abordaje toracoabdominal y, en la mayoría de los casos, circulación extracorpórea. La técnica de circulación extracorpórea utilizada debe ser el *bypass* cardiopulmonar con parada cardíaca e hipotermia profunda¹⁸. Esta cirugía no está exenta de una elevada morbimortalidad¹⁹, por lo que debe realizarse en centros con amplia experiencia en cirugía cardíaca.

Linfadenectomía

La realización de una nefrectomía radical suele conllevar la exéresis de algunos ganglios linfáticos situados alrededor del hilio renal. En la descripción realizada por Robson²⁰ la nefrectomía radical incluía una linfadenectomía paraaórtica y paracava, encontrando ganglios positivos en un 27% de los pacientes. Hoy en día, tras los estudios tanto de la EORTC²¹ como de la Clínica Mayo²², se ha observado una disminución importante de la afectación ganglionar cuando se realiza la linfadenectomía junto con la nefrectomía radical, presentando infiltración tumoral de los ganglios resecaos un 3-4% de los pacientes. Además, en los pacientes sin sospecha preoperatoria de afectación ganglionar la linfadenectomía no mejora la supervivencia, frente a los pacientes a los que únicamente se les realiza la nefrectomía radical^{23,24}. Estos datos reflejan la no necesidad de realizar linfadenectomía de rutina junto a la nefrectomía radical en pacientes sin sospecha preoperatoria de afectación ganglionar. Sin embargo, en los pacientes en los que las técnicas de imagen nos hagan sospechar la invasión tumoral de los ganglios regionales, una linfadenectomía retroperitoneal agresiva puede aumentar la supervivencia en ausencia de metástasis a distancia²⁵, por lo que en estos pacientes sí estará indicada la realización de linfadenectomía.

Afectación de órganos adyacentes

La infiltración local por parte de los tumores renales, tanto del hígado como del duodeno o del páncreas, es poco frecuente. Los grandes tumores suelen comprimir las estructuras vecinas, pero la presencia de cápsula tumoral va a dificultar y retrasar la invasión por contigüidad. Además de vísceras abdominales, los tumores renales también pueden infiltrar la musculatura lumbar, paraespinal o de las raíces nerviosas; en estos casos los pacientes presentan dolor lumbar importante o neurálgico. En los casos en los que se confirme la presencia de infiltración local se intenta realizar exéresis en bloque de los órganos afectados, pero en todos los casos el pronóstico es muy pobre, presentando

una supervivencia menor del 5% a los 5 años del tratamiento.

Tratamiento sistémico

La aparición de los inhibidores de la angiogénesis y la demostración de un aumento de supervivencia en los pacientes con tumores metastásicos con estos tratamientos frente al tratamiento con inmunoterapia, ha abierto un abanico de posibilidades en el tratamiento sistémico del cáncer renal, que hasta ahora la inmunoterapia no permitía. En los pacientes con tumores renales localmente avanzados existe la posibilidad de disminuir el porcentaje de recidivas y/o progresiones tras el tratamiento quirúrgico. Se han estudiado diferentes tratamientos adyuvantes a la cirugía para disminuir las tasas de progresión de los tumores localmente avanzados, como la radioterapia, hormonoterapia e inmunoterapia (sola o en combinación con quimioterapia). Ninguno de estos tratamientos ha demostrado mejorar la supervivencia de estos pacientes. Existe un estudio prospectivo fase III en el que se comparaba el tratamiento con vacunas realizadas a partir de células tumorales tras la nefrectomía frente a la observación, que demostraba una mejor supervivencia libre de progresión de los pacientes tratados frente a los no tratados (77,4% frente a 67,8%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa²⁶. Las objeciones que se realizan a este estudio son el alto número de pacientes perdidos tras la aleatorización, que se sitúa en un 32% (con una mayor pérdida en el grupo de pacientes sometidos a tratamiento) y la ausencia de datos respecto a la supervivencia global de estos pacientes.

El inicio del estudio de elementos inhibidores de la angiogénesis fue consecuencia de un mejor análisis del comportamiento biológico de los carcinomas renales. Hasta un 75% de los carcinomas de células claras no hereditarios poseen también mutaciones del gen supresor de Von Hippel Lindau (VHL)²⁷. Esto produce un aumento del factor inducible por hipoxia 1 (HIF-1), que estimula la producción de factores de crecimiento, como el factor de crecimiento endotelial (VEGF)

y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF). Estos factores de crecimiento actúan de forma paracrina a través de los receptores tirosín quinasa. En consecuencia, se produce aumento de la angiogénesis, crecimiento y supervivencia celular. Esto explica la actividad antiangiogénica de los inhibidores de las tirosina quinasa, como sorafenib y sunitinib, y del anticuerpo monoclonal frente al VEGF (bevacizumab) que inhibe la acción de este factor de crecimiento. La vía mTOR (inhibida por tirsirrolimus) no es una vía dependiente de las tirosina quinasa. La activación de la vía mTOR provoca un aumento de la expresión de HIF1 y de citoquinas proangiogénicas.

Inhibidores de las tirosina quinasa

Sunitinib

Sunitinib inhibe el receptor tirosina quinasa VEGFR1-2, el PDGFR, FLT-3 (receptor similar al FDGFR) y el receptor C-kit. La dosis terapéutica es de 50 mg al día durante 4 semanas, con dos semanas de descanso entre ciclos. Los efectos secundarios más frecuentes que provoca son la fatiga, la diarrea y las náuseas⁵ (tabla 1).

Distintos ensayos fase I pusieron de manifiesto su efecto antiangiogénico y antitumoral en el cáncer renal metastásico y en otros tumores, siendo la toxicidad limitante de dosis. Dos estudios fase II, con 169 pacientes, demostraron su eficacia como segunda línea de tratamiento en pacientes con tumores renales metastásicos^{28,29}, con una respuesta parcial del 34% y una supervivencia media libre de progresión de 8,3 meses.

Su indicación como tratamiento de primera línea en tumores metastásicos se realizó tras un estudio fase III, en el que se comparaba sunitinib 50 mg 4 semanas cada 6 semanas con interferón alfa (INF- α) 9 millones de unidades subcutáneas tres veces a la semana. En este estudio se observó una supervivencia media libre de progresión de 47,3 semanas con el tratamiento con sunitinib, frente a las 24,9 semanas del tratamiento con INF- α ³⁰.

Tabla 1 – Principales efectos secundarios de los inhibidores de la angiogénesis

| | Sunitinib | Sorafenib | Temsirrolimus | Bevacizumab |
|-------------------|-----------|-----------|---------------|-------------|
| Fatiga | X | X | X | |
| Diarrea | X | X | X | |
| Náuseas | X | X | X | |
| Erupción cutánea | | X | | |
| Síndrome mano-pie | | X | | |
| Anorexia | X | | X | |
| Disnea | | | X | |
| HTA | | | | X |
| Proteinuria | | | | X |
| Rash cutáneo | | | X | X |

HTA: hipertensión arterial.

Existen estudios en curso que comparan la eficacia de pautas de tratamiento con 37,5 mg al día, frente a los 50 mg que se utilizan actualmente para valorar el mantenimiento de la eficacia con una posible disminución de los efectos secundarios.

Sorafenib

Sorafenib es un inhibidor multiquinasa que inhibe a múltiples receptores como C-RAF, B-RAF, VEGFR2-3, PDGFR, Flt 3 y C-kit. La dosis terapéutica utilizada son 400 mg dos veces al día.

Los efectos secundarios más importantes que provoca son diarrea, erupción cutánea, astenia y síndrome mano-pie (tabla 1).

En un estudio fase II se comparó la progresión de las metástasis en pacientes con carcinoma renal, en aquellos con tratamiento con sorafenib y en sujetos tratados con placebo, observando una estabilización en las lesiones metastásicas en un 50% de los pacientes tratados con sorafenib frente a un 18% de los tratados con placebo a las 24 semanas³¹. Se realizó un estudio fase III en pacientes con tumores renales metastásicos en progresión tras el tratamiento sistémico inicial, aleatorizando pacientes con sorafenib 400 mg dos veces al día de forma continuada frente a placebo, obteniendo una mediana de supervivencia libre de progresión de 84 días para los tratados con placebo y de 167 días para los tratados con sorafenib; además el porcentaje de pacientes con algún tipo de progresión (clínica, radiológica o exitus) fue significativamente mayor en los sujetos con placebo que en los tratados con sorafenib (50% frente a 38,3%)³².

Temsirolimus

La vía m-TOR funciona como un complejo sistema de regulación autocrino y paracrino de las células, que coordina el crecimiento celular y la progresión a lo largo del ciclo celular por medio de la regulación de la disponibilidad de nutrientes, energía y factores de crecimiento.

Temsirolimus inhibe la vía m-TOR, evitando la fosforilación de distintas moléculas celulares, inhibiendo así la traslación del ARNm, con lo que se bloquea el ciclo celular en la fase G1. Los efectos secundarios más importantes que presenta son fatiga, anorexia, disnea y diarrea (tabla 1).

En pacientes de mal pronóstico el tratamiento con temsirolimus ha demostrado un aumento de la supervivencia global (10,9 meses) comparándolo con el tratamiento con INF- α (7,3 meses), con una menor toxicidad³³.

Bevacizumab

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal frente al VEGF que provoca una disminución de la angiogénesis. Los efectos secundarios más frecuentemente observados con este tratamiento son la hipertensión arterial y la proteinuria asintomática (tabla 1).

En monoterapia, en pacientes con progresión metastásica tras tratamiento sistémico, el bevacizumab presenta

un aumento de la mediana de supervivencia libre de progresión frente al placebo (4,8 meses frente a 2,5 meses)³⁴. El primer estudio fase III realizado en tumores renales con este inhibidor de la angiogénesis se realizó añadiendo bevacizumab al tratamiento con INF- α , frente a tratamiento con INF- α más placebo. El tratamiento con bevacizumab presentó una respuesta del 31,4% frente al 12,8% de los pacientes en los que se asoció placebo; además, la supervivencia media libre de progresión fue de 10,2 meses en el grupo con bevacizumab frente a 5,4 meses en el grupo con placebo.

Tratamiento neoadyuvante

Los pacientes con tumores renales localmente avanzados son sujetos en los que, en teoría, la integración de cirugía y tratamiento sistémico puede mejorar la evolución de la enfermedad. Entendiendo que el tratamiento definitivo es la cirugía, muchos pacientes presentan tumores primarios potencialmente irsecables por su tamaño, atrapamiento del hilio renal, grandes adenopatías, afectación vascular importante o infiltración de estructuras vecinas. El tratamiento neoadyuvante con inhibidores de la angiogénesis, que han demostrado su eficacia en tumores metastásicos, puede disminuir la masa tumoral facilitando así su resecabilidad quirúrgica, y con ello su supervivencia. No existe ningún estudio aleatorizado que aporte un grado de evidencia suficiente para recomendar el tratamiento neoadyuvante en estos pacientes, pero sí existen pequeñas series en las que se observa una disminución del tamaño tumoral, del estadio tumoral e incluso del tamaño del trombo vascular³⁵⁻³⁸. En la mayor parte de los casos se utilizan sorafenib o sunitinib con asociación de bevacizumab o incluso INF- α en algún paciente. En ninguno de los casos el tratamiento sistémico es capaz de conseguir una respuesta completa con desaparición de la lesión tumoral. Existen distintos estudios en fase de reclutamiento patrocinados principalmente por el *National Cancer Institute* de Estados Unidos, en los que se valora la seguridad de tratamientos neoadyuvantes y los cambios moleculares y patológicos que la neoadyuvancia ha producido una vez realizada la nefrectomía. Existe un estudio de la Sociedad Española de Oncología Médica, que actualmente se encuentra reclutando pacientes, en el que se valora la eficacia del tratamiento neoadyuvante con sunitinib en función de la supervivencia libre de progresión y de la supervivencia global. Existe otro estudio abierto en la *Cleveland Clinic*, también en fase II con tratamiento neoadyuvante, en el que los pacientes con tumores mayores de 15 cm, adenopatías mayores de 4 cm, con estadio T3c o con afectación de estructuras vitales inician tratamiento con sunitinib 50 mg al día durante 4 semanas. En caso de objetivar progresión de la enfermedad se inicia un tratamiento sistémico alternativo, y en caso de respuesta a sunitinib se realiza la nefrectomía³⁹. Estos estudios no se completarán hasta 2010, y sus resultados nos orientarán acerca de la eficacia del tratamiento con inhibidores de la angiogénesis como neoadyuvancia a la nefrectomía en este tipo de tumores.

Tratamiento adyuvante

Un 30% de los pacientes "libres de enfermedad" tras la nefrectomía radical van a presentar metástasis durante el seguimiento del cáncer renal². Este porcentaje aumenta si existe afectación extracapsular, venosa o ganglionar^{40,41}. El tratamiento adyuvante en los pacientes de alto riesgo de progresión puede actuar sobre las células tumorales presentes tras la cirugía y responsables de la aparición de las metástasis, mejorando así la supervivencia de estos pacientes. Ninguno de los agentes estudiados hasta el momento (radioterapia, tratamiento hormonal, inmunoterapia) ha conseguido confirmar la afirmación anterior^{4,5,42,43}. Los inhibidores de la angiogénesis tienen el reto de modificar la evolución de la historia natural del carcinoma renal en este grupo de pacientes con alto riesgo de progresión. El primer estudio aleatorizado que compara un fármaco como talidomida (con efecto inmunomodulador y antiangiogénico) con la observación en los pacientes con carcinoma renal localmente avanzado, tratado mediante nefrectomía radical, no ha demostrado que talidomida consiga mejorar la supervivencia libre de progresión ni la mortalidad cáncer-específica⁴⁴.

Existen en la actualidad tres grandes estudios multicéntricos aleatorizados fase III, que con probabilidad nos darán evidencia suficiente para añadir o descartar el tratamiento adyuvante a la nefrectomía radical. El estudio SORCE (*Sorafenib in Treating Patients at Risk of Relapse After Undergoing Surgery to Remove Kidney Cancer*) incluye pacientes de riesgo intermedio y alto de progresión (escala de Leibovich) tras nefrectomía radical, sin evidencia de tumor residual, que se dividen en tres ramas: a) placebo; b) sorafenib (40 mg dos veces al día) durante un año y posteriormente placebo hasta completar tres años; y c) sorafenib (40 mg dos veces al día) durante tres años. El objetivo principal es la valoración de la supervivencia libre de progresión, y tiene como objetivos secundarios la supervivencia global, la supervivencia cáncer-específica, la supervivencia libre de metástasis y estudios de coste-efectividad y de toxicidad. El estudio prevé incluir 1.656 pacientes hasta agosto de 2012, por lo que no se tendrán resultados definitivos por lo menos hasta 2013⁴⁵. El estudio ASSURE (*Adjuvant Sorafenib or Sunitinib for Unfavourable Renal Carcinoma*) tiene previsto incluir 1.923 pacientes de riesgo intermedio y alto de recidiva tras nefrectomía radical, sin evidencia de tumor residual, en tres ramas: a) placebo; b) sunitinib (50 mg/día); y c) sorafenib (400 mg/12 horas). El objetivo principal también es la comparación de la supervivencia libre de progresión de las tres ramas y está prevista la recopilación de los datos en 2016⁴⁶. El tercer estudio fase III es el S-TRAC (*Sunitinib Treatment of Renal Adjuvant Cancer*). Incluye a pacientes de alto riesgo de recidiva según los criterios UISS (*Using and Integrated Staging System*) de la Universidad de California. Se aleatorizarán 256 pacientes en dos brazos de tratamiento, uno con placebo y el otro con sunitinib 50 mg/día, e igual que los anteriores tiene como objetivo principal la comparación de la supervivencia libre de progresión en ambos brazos a estudio⁴⁷. En este caso también se estima que se finalizará la recogida de datos en 2016.

Los resultados definitivos de estos tres estudios aleatorizados nos darán información importante acerca del tratamiento adyuvante.

Conclusiones

El tratamiento de los tumores renales localmente avanzados sigue siendo el quirúrgico. La aparición de los tratamientos sistémicos con inhibidores de la angiogénesis puede abrir un campo importante en el tratamiento de estos tumores, tanto en neoadyuvancia como en adyuvancia a la cirugía, pero en la actualidad no tenemos evidencias científicas suficientemente sólidas para recomendar su uso de forma indiscriminada, estando indicados únicamente dentro de ensayos clínicos. Los resultados definitivos de los estudios en curso determinarán si estos tratamientos mejoran la supervivencia de los pacientes y, si es así, qué grupo de pacientes se beneficiará de esta mejora.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Zini L, Perrotte P, Jeldres C, Capitanio U, Pharand D, Arjane P, et al. Nephrectomy improves the survival of patients with locally advanced renal cell carcinoma. *BJU Int.* 2008;102:1610-4.
- Pantuck AJ, Zisman A, Belldegrun AS. The changing natural history of renal cell carcinoma. *J Urol.* 2001;166:1611-23.
- Ficarra V, Galfano A, Guillé F, Schips L, Tostain J, Mejean A, et al. A new staging system for locally advanced (pT3-4) renal cell carcinoma: A multicenter european study including 2,000 patients. *J Urol.* 2007;178:418-24.
- Kunkle DA, Haas NB, Uzzo RG. Adjuvant therapy for high-risk renal cell carcinoma patients. *Curr Urol Rep.* 2007;8:19-30.
- Lam JS, Leppert JT, Belldegrun AS, Figlin RA. Adjuvant therapy of renal cell carcinoma: Patient selection and therapeutic options. *BJU Int.* 2005;96:483-8.
- Larkin J, Eisen T. Kinase inhibitors in the treatment of renal cell carcinoma. *Clinical reviews in Oncology/Hematology.* 2006;60:216-26.
- Han K, Bui M, Pantuck AJ. TNM T3a renal cell carcinoma: adrenal gland involvement is not the same as renal fat invasion. *J Urol.* 2003;169:899-904.
- Gómez Pérez L, Budía Alba A, Pontones Moreno JL, Delgado Oliva FJ, Ruiz Cerdá JL, Jiménez Cruz F. Evaluación del estadio pT3a de la actual clasificación TNM del cáncer renal. *Actas Urol Esp.* 2006;30(3):287-94.
- Ficarra V, Righetti R, D'Amico A, Rubilotta E, Novella G, Malossini G, et al. Renal vein and vena cava involvement does not affect prognosis in patients with renal cell carcinoma. *Oncology.* 2001;61(1):10-5.
- Sánchez de la Muela P, Zudaire JJ, Robles JE, Rosell D, Aguera L, De Castro F, et al. Renal cell carcinoma: vena caval invasion and prognostic factors. *Eur Urol.* 1991;19(4):284-90.

11. Sánchez de la Muela P, Zudaire Bergera JJ, Robles García JE, Rosell D, Aguera L, De Castro F, et al. Análisis de supervivencia en carcinoma renal con invasión de la cava. *Actas Urol Esp.* 1991;15(3):247-52.
12. Gattinoni L, Alú M, Ferrari L, Nova P, Del Vecchio M, Procopio G, et al. Renal cancer treatment: a review of the literature. *Tumori.* 2003;89:476-84.
13. Bahrami A, Truong LD, Shen SS, Krishnan B. Synchronous renal and adrenal masses: an analysis of 80 cases. *Ann Diagn Pathol.* 2009;13(1):9-15.
14. O'Malley RL, Godoy G, Kanofsky JA, Taneja SS. The necessity of adrenalectomy at the time of radical nephrectomy: a systematic review. *J Urol.* 2009;181(5):2009-17.
15. Rodríguez A, Sexton WJ. Management of the locally advanced renal cell carcinoma. *Cancer Control.* 2006;13(3):199-210.
16. Fernandes D, Oliveira Reis L, Reges M, Oliveira R, Ferreira F, Ferreira U. Tumor renal con trombo en la vena cava inferior. Manejo quirúrgico y pronóstico. *Actas Urol Esp.* 2009;33(4):372-7.
17. Granberg CF, Boorjian SA, Schaff HV, Orszulak TA, Leibovich BC, Lohse CM, et al. Surgical management, complications and outcome of radical nephrectomy with inferior vena cava tumor thrombectomy facilitated by vascular bypass. *Urology.* 2008;72:148-52.
18. Aguera Fernández L, Zudaire Bergera JJ, Llorens León R, Rosell Costa D, De Castro Barbosa F, Isa Kroon W, et al. By-pass cardiopulmonar con parada cardiaca e hipotermia profunda para el tratamiento quirúrgico del trombo tumoral en vena cava causado por carcinoma de riñón. *Actas Urol Esp.* 1990;14(5):339-40.
19. Arocena García-Tapia J, López Ferrandis J, Sánchez Zalabardo D. Tratamiento del carcinoma renal. *Actas Urol Esp.* 2002;26(8):541-5.
20. Robson CJ, Churchill BM, Anderson W. The results of radical nephrectomy for renal carcinoma. *J Urol.* 1969;101:297-301.
21. Blom JH, van Poppel H, Marechal JM, Jacqmin D, Sylvester R, Schröder FH, et al. The EORTC Genitourinary Group. Radical nephrectomy with and without lymph node dissection: preliminary results of the EORTC randomized phase III protocol 30881. *Eur Urol.* 1999;36:570-5.
22. Blute ML, Leibovich BC, Chevillie JC, Lohse CM, Zincke H. A protocol for performing extended lymph node dissection using primary tumor pathological features for patients treated with radical nephrectomy for clear cell renal cell carcinoma. *J Urol.* 2004;172:465-69.
23. Minervini A, Lillas L, Morelli G, Traversi C, Battaglia S, Cristofani R, et al. Regional lymph node dissection in the treatment of renal cell carcinoma: is it useful in patients with no suspected adenopathy before or during surgery? *BJU Int.* 2001;88:169-72.
24. Pantuck AJ, Zisman A, Dorey F, Chao DH, Han KR, Said J, et al. Renal cell carcinoma with retroperitoneal lymph nodes: role of lymph node dissection. *J Urol.* 2003;169:2076-83.
25. Canfield SE, Kamat AM, Sánchez-Ortiz RF, Detry M, Swanson DA, Wood CG. Renal cell carcinoma with nodal metastases in the absence of distant metastatic disease (clinical stage TxN1-2M0): the impact of aggressive surgical resection on patient outcome. *J Urol.* 2006;175:864-9.
26. Jocham D, Richter A, Hoffman L, Iwig K, Fahlenkamp D, Zakrzewski G, et al. Adjuvant autologous renal tumor cell vaccine and risk of tumour progression in patients with renal-cell carcinoma after radical nephrectomy: Phase III randomized controlled trial. *Lancet.* 2004;363:594-9.
27. Foster K, Prowse A, van den Berg A, Fleming S, Hulsbeek MM, Crossey PA, et al. Somatic mutations of the Von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene in nonfamilial clear cell renal carcinoma. *Hum Mol Genet.* 1994;3:2169-73.
28. Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, Hudes GR, Wilding G, Figlin RA, et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2006;24(1):16-24.
29. Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, Curti BD, George DJ, Hudes GR, et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA.* 2006;295(21):2516-24.
30. Motzer RJ, Huston TE, Tomczak P, et al. Phase III randomized trial of sunitinib malate (SU11248) versus interferon-alpha as first-line systemic therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2006;24 2Suppl. Abstract LBA3.
31. Ratain MJ, Eisen T, Stadler WM, Flaherty KT, Kaye SB, Rosner GL, et al. Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2006;24:2505-12.
32. Kane RC, Farrell AT, Saber H, Tang S, Williams G, Jee JM, et al. Sorafenib for the treatment of advanced renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2006;12(24):7271-8.
33. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. A phase 3, randomized, 3-arm study of temsirolimus (TEMSR) or interferon-alpha (IFN) or the combination of TEMSR and IFN in the treatment of first-line poor-prognosis patients with advanced renal cell carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2006;24 2Suppl. Abstract LBA4.
34. Yan JC, Haworth L, Sherry RM, Hwu P, Schwartzentruber DJ, Topalian SL, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med.* 2003;349:427-34.
35. Amin C, Wallen E, Pruthi RS, Calvo BF, Godley PA, Rathmell WK, et al. Preoperative tyrosine kinase inhibition as an adjunct to debulking nephrectomy. *Urology.* 2008;72:864-8.
36. Thomas AA, Rini BI, Lane BR. Response of the primary tumor to neoadjuvant sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *J Urol.* 2009;181:518-23.
37. Shuch B, Riggs SB, LaRochelle JC, Kabbinnar FF, Avakian R, Pantuck AJ, et al. Neoadjuvant targeted therapy and advanced kidney cancer: observations and implications for the new treatment paradigm. *BJU Int.* 2008;102:692-6.
38. Karakiewicz PI, Suardi N, Jeldres C, Audet P, Ghosn P, Patard JJ, et al. Neoadjuvant sunitinib induction therapy may effectively downstage renal cell carcinoma arial thrombi. *Eur Urol.* 2008;53:845-8.
39. Margulis V, Wood CG. Pre-surgical targeted molecular therapy in renal cell carcinoma. *BJU Int.* 2008;103:150-53.
40. Levy DA, Slaton JW, Swanson DA, Dinney CP. Stage specific guidelines for surveillance after radical nephrectomy for local renal cell carcinoma. *J Urol.* 1998;159:1163-7.
41. Frank I, Blute ML, Leibovich BC, Chevillie JC, Lohse CM, Zincke H. Independent validation of the 2002 American Joint Committee on cancer primary tumor classification for renal cell carcinoma using a large, single institution cohort. *J Urol.* 2005;173:1889-992.
42. Atzpodien J, Schmitt E, Gertenbach U, Fornara P, Heynemann H, Maskow A, et al. Adjuvant treatment with interleukin-2- and interferon-alpha 2a-based chemoimmunotherapy in renal cell carcinoma post tumour nephrectomy: results of a prospectively randomised trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). *Br J Cancer.* 2005;92(5):843-6.

-
43. Wood CG. Multimodal approaches in the management of locally advanced and metastatic renal cell carcinoma: combining surgery and systemic therapies to improve patient outcome. *Clin Cancer Res.* 2007;13:697-702.
44. Margulis V, Matin SF, Tannir N, Tamboli P, Shen Y, Lozano M, et al. Randomized trial of adjuvant thalidomide vesus observation in patients with completely resected high-risk renal cell carcinoma. *Urology.* 2009;73:337-41.
45. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00492258>
46. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00326898>
47. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00375674>